

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 754 821

②1 N° d'enregistrement national : 96 12891

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.10.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.04.98 Bulletin 98/17.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : HOECHST MARION ROUSSEL
SOCIÉTÉ ANONYME — FR.

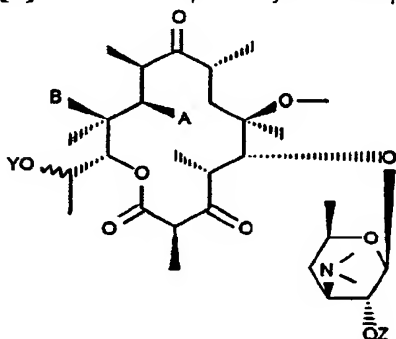
⑦2 Inventeur(s) : AGOURIDAS CONSTANTIN, BITON
JACQUES, CHANTOT JEAN FRANCOIS et
LORENZON GIOCONDO.

⑦3 Titulaire(s) :

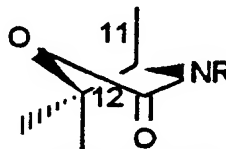
⑦4 Mandataire : HOECHST MARION ROUSSEL.

⑤4 NOUVEAUX DERIVÉS DE L'ERYTHROMYCINE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION
COMME MÉDICAMENTS.

⑤7 L'invention a pour objet les composés de formule (I):



dans lesquels A et B représentent un groupement OH ou
bien A et B forment ensemble avec les atomes de carbone
auxquels ils sont liés un groupement:



(I)

R représente un atome d'hydrogène, un radical NH₂ ou
un radical (CH₂)_n Ar, NH(CH₂)_n Ar ou N=CH(CH₂)_n Ar dans le-
quel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6, et
Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuelle-
ment substitué, Y et Z représentent un atome d'hydrogène
ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18
atomes de carbone ainsi que les sels d'addition avec les
acides de composés de formule (I).

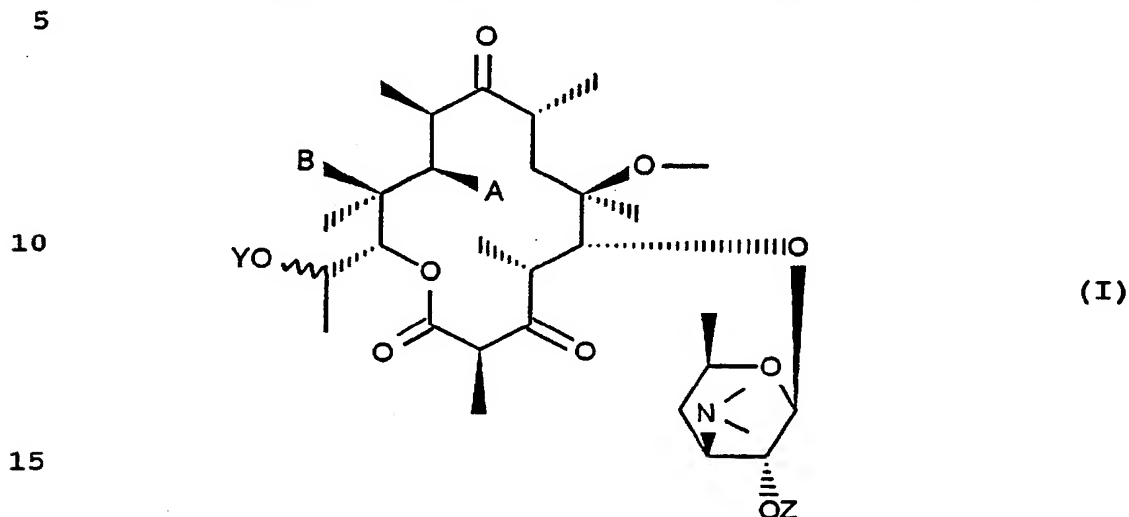
Les composés de l'invention présentent d'intéressantes
propriétés antibiotiques qui justifient leur utilisation comme
médicaments.

FR 2 754 821 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans lesquels A et B représentent un groupement OH ou bien A et B forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupement :



- R représente un atome d'hydrogène, un radical NH_2 ou un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6, et Ar

30 représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, Y et Z identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

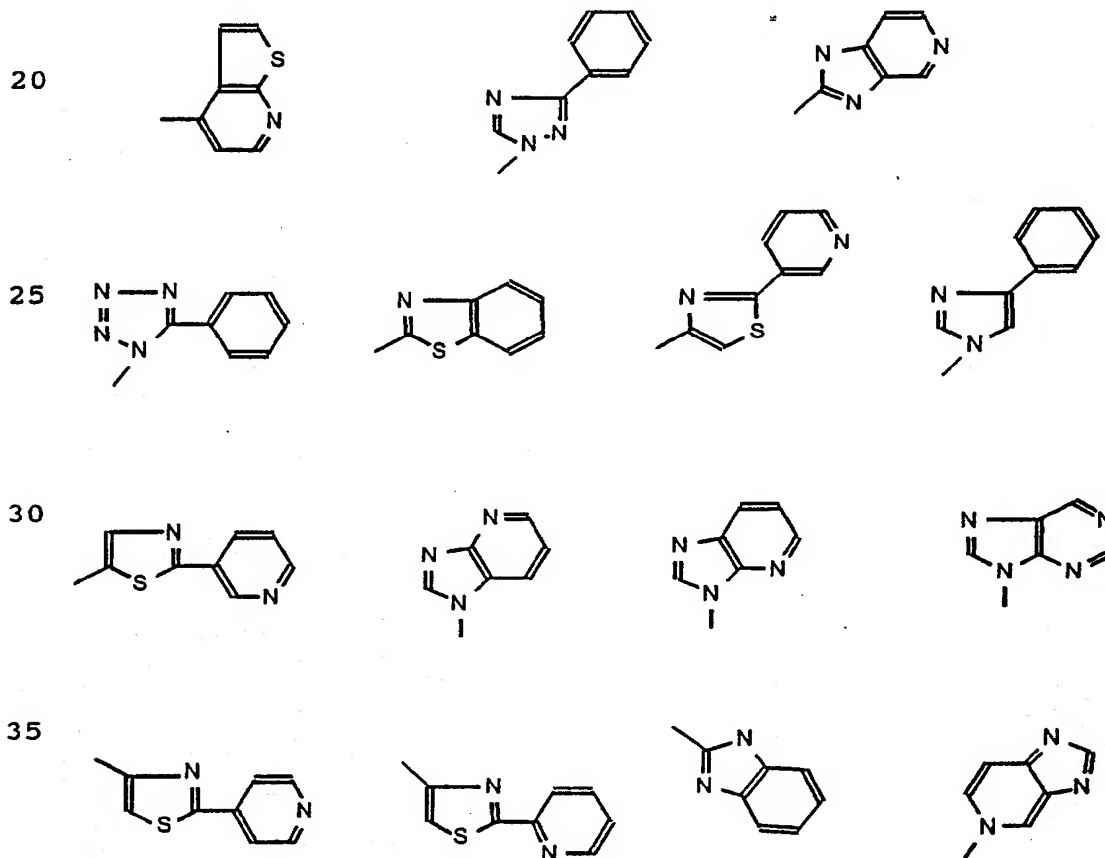
35 Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzène-

sulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les acides stéariques, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

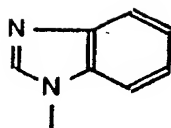
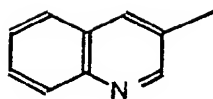
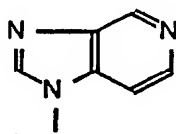
Parmi les radicaux acyle, on peut citer notamment les 5 radicaux acétyle, propionyle, butynyle, isobutynyle, n-valéryle, isovaléryle, tert-valéryle et pivalyle.

Par radical aryle, on entend de préférence un radical phényle ou naphtyle, par radical hétéroaryle, on entend un radical renfermant un ou plusieurs hétéroaromes choisis de 10 préférence parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, il peut s'agir d'un radical thiényle, furyle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle ou isoxazolyle, d'un radical pyridyle, pyridazinyle ou pyrazinyle, d'un radical indolye, benzofuryle, benzothiényle, quino- 15 léinye ou pyridyl-imidazolyle.

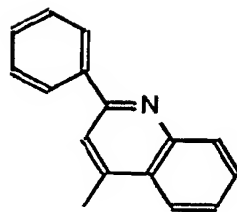
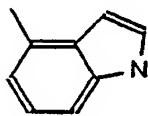
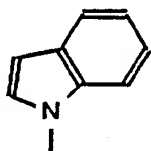
Comme radical hétéroaryle, on peut citer par exemple les radicaux :



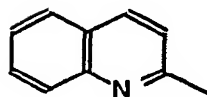
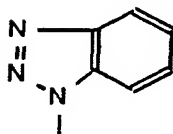
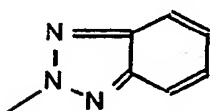
5



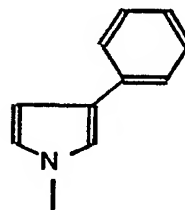
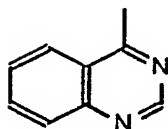
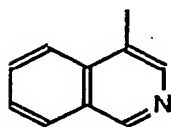
10



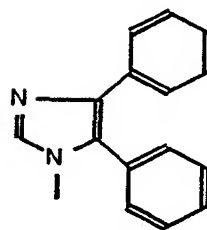
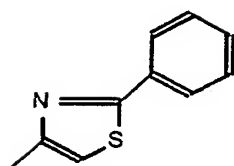
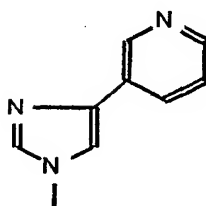
15



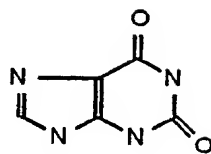
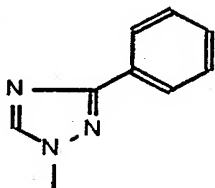
20



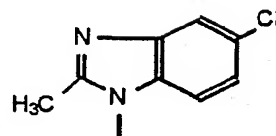
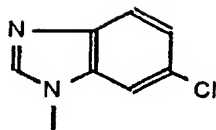
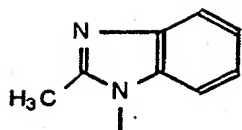
25



30

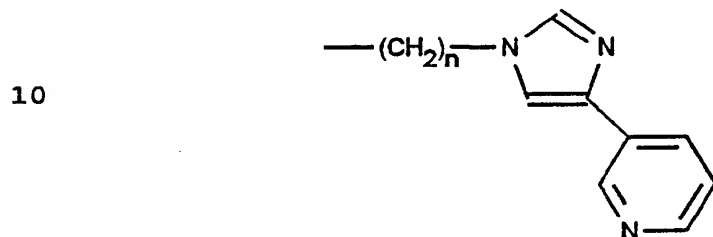


35

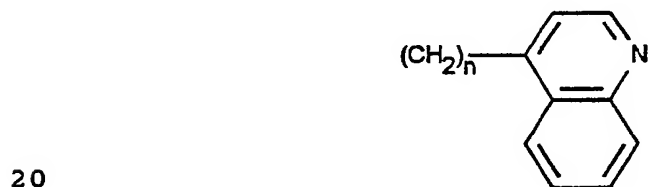


L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I) dans lesquels Y et Z représentent un atome d'hydrogène ou encore les composés de formule (I) dans lesquels A et B représentent un radical hydroxyle.

- 5 L'invention a plus spécialement pour objet le composé dont la préparation est donnée ci-après en exemple ou encore les composés dans lesquels R représente un radical :



15 ou



n conservant sa signification précédente.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram⁺ telles
25 que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies
30 malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, broncho-pneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les
35 angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également

actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma, ou à des germes du genre Mycobactérium.

5 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, le produit de l'exemple 1 et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions
15 pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

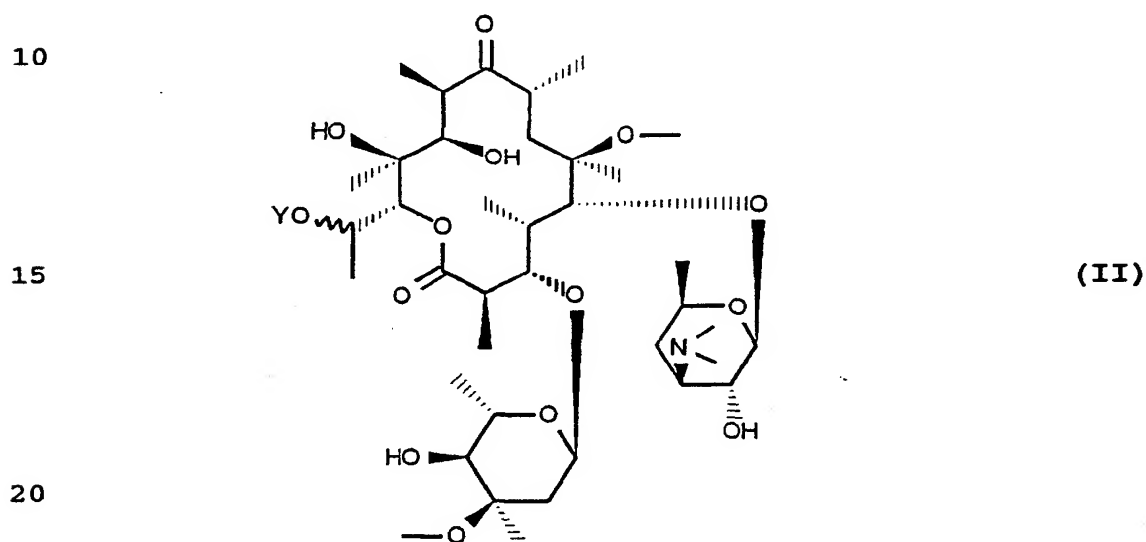
Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie
20 d'administration préférée est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les
25 préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le
30 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

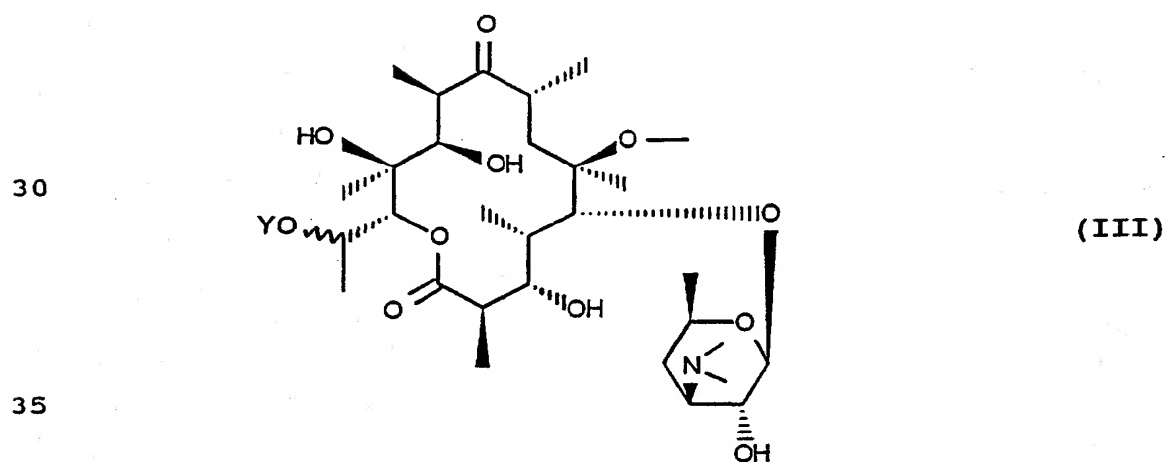
35 Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 500 mg par jour par voie orale, chez l'adulte 5 pour le produit de l'exemple 1.

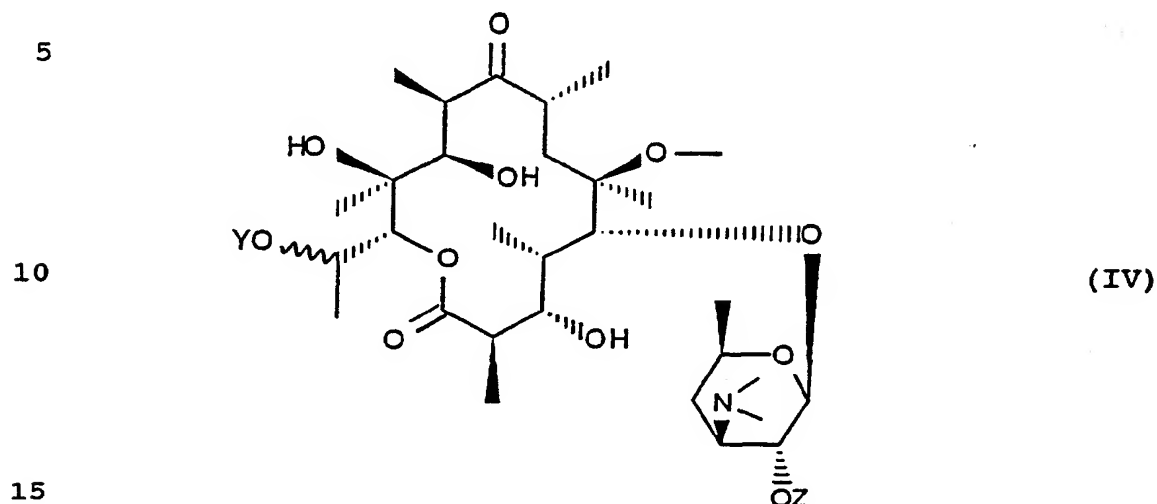
L'invention a également pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



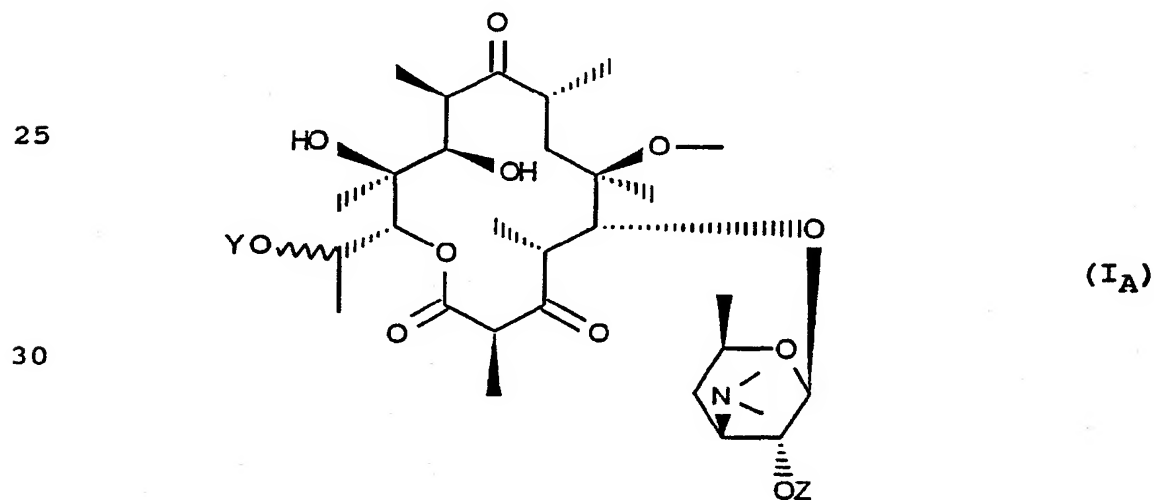
y conservant sa signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule 25 (III) :



que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



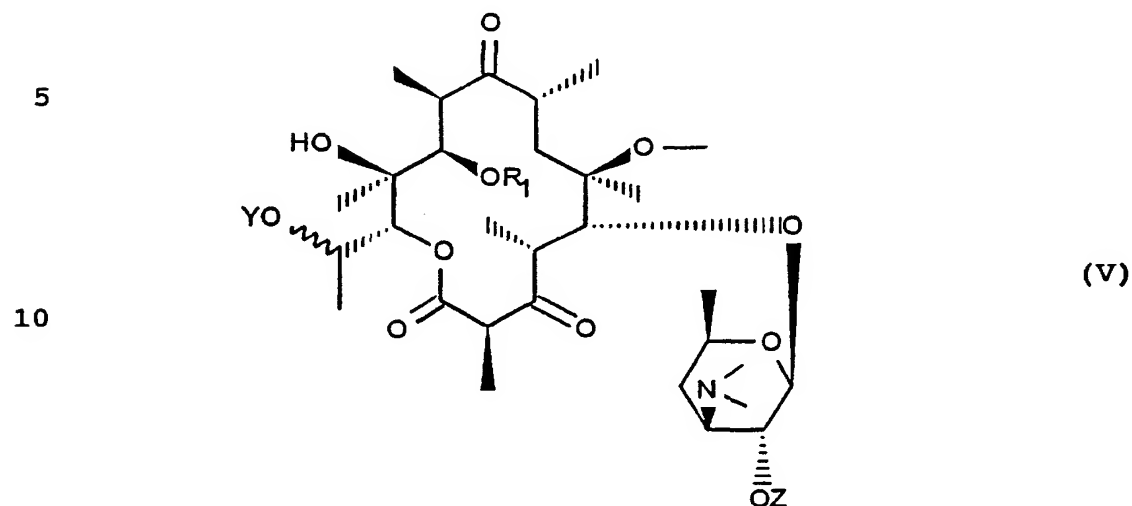
dans lequel Z représente le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3 pour obtenir le composé de formule (I_A) :



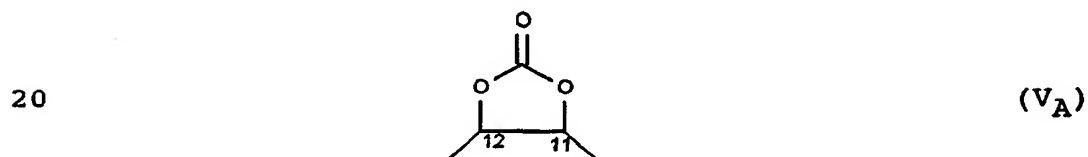
35

que l'on soumet si désiré,
soit à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2',

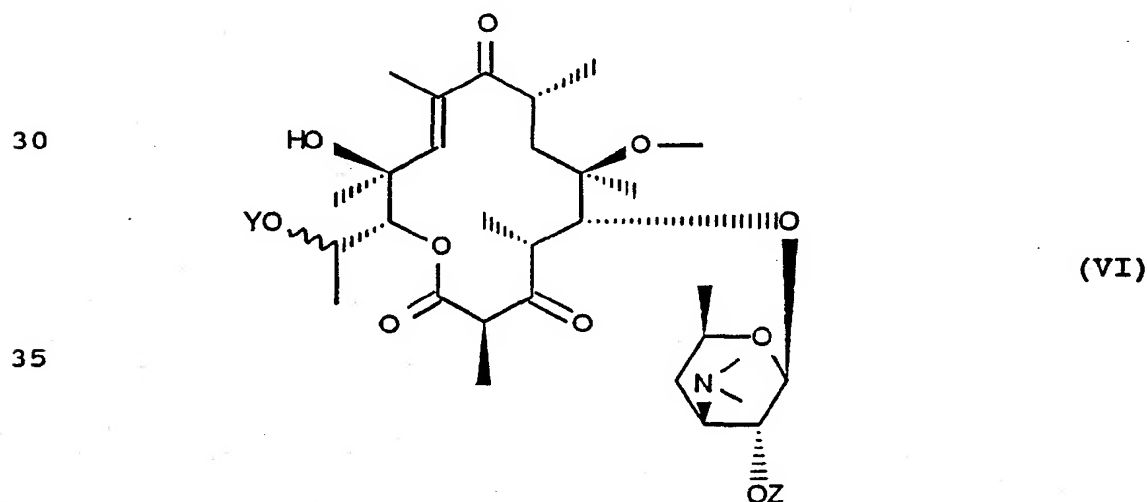
soit à l'action d'un agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 pour obtenir le composé de formule (V) :



15 ou à l'action d'un agent de carbonatation pour obtenir le composé de formule (V_A) :



dans laquelle R₁ représente le reste d'un groupement facilement clivable, puis on soumet le composé de formule (V) ou
25 (V_A) à l'action d'une base, pour obtenir le composé de formule (VI) :



soit à l'action d'un composé de formule (VII) :



dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VIII) :



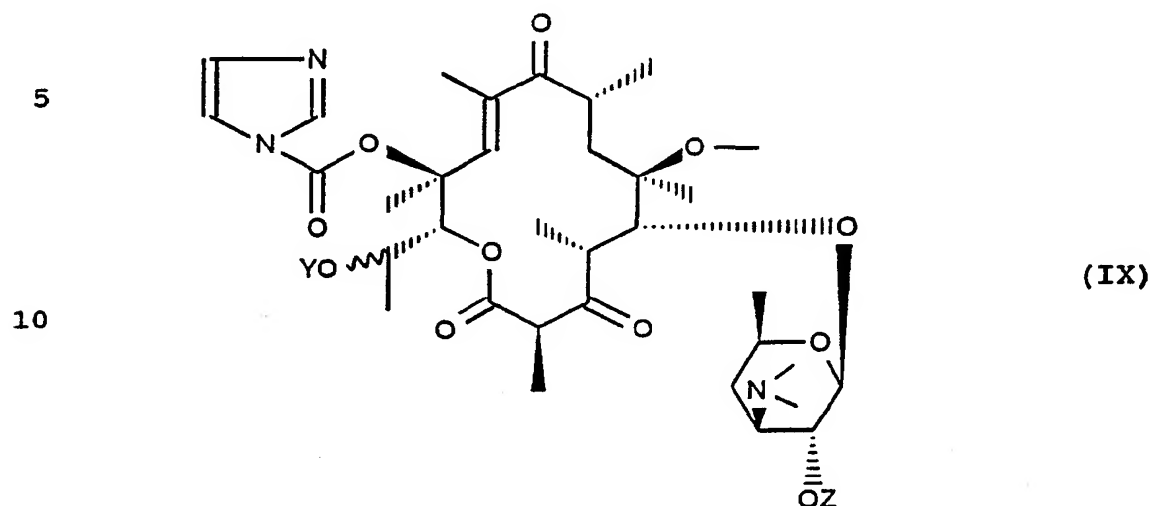
20

qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I_B) :



35

soit à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (IX) :



puis à l'action d'un composé de formule (X) :



20 dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VIII) défini précédemment qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si

25 désiré à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 2', et/ou à l'action d'un acide pour en former le sel.

Le composé de formule (II) dans lequel Y est un atome d'hydrogène, utilisé comme produit de départ est un produit connu décrit par exemple dans Org. Chem. 1989, 54, 3507-3510

30 ou J. Antibiot. 1988, 41, 966.

Le produit correspondant dans lequel Y représente le reste d'un acide carboxylique est préparé à partir de cet acide, selon les procédés classiques.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de

35 l'invention :

- l'hydrolyse du cladinose est réalisée au moyen de l'acide chlorhydrique aqueux ou dans le méthanol,
- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un

- acide ou un dérivé fonctionnel d'acide par exemple un anhydride d'acide, un halogène d'acide ou des dérivés du silicium,
- la libération de l'hydroxyle en 2' est effectuée par méthanolyse,
 - l'oxydation de l'hydroxyle en 3 est effectuée en utilisant soit l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique dilué selon la réaction d'oxydation de Jones soit des diimides en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO),
- 10 - l'agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 est un anhydride sulfonique tel que l'anhydride méthanesulfonique, paratoluène sulfonique ou trifluorométhane sulfonique,
- la base utilisée pour créer une double liaison 10(11) est
- 15 un diazabicycloundécène, par exemple le DBU (ou 1,8 diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène), ou le diazabicyclononène, ou la 2,6-lutidine, ou la 2,4,6-collidine ou la tétraméthylguanidine,
- la réaction entre le composé de formule (VI) et le composé
- 20 de formule (VII) a lieu en présence d'une base, comme la pyridine, la triéthylamine, la morpholine, la N-méthyl morpholine, la cyclisation du composé de formule (VIII) intervenant soit spontanément, soit par chauffage à une température comprise entre 50° et 100°C,
- 25 - la réaction du composé de formule (VI) avec le carbonyldiimidazole a lieu en présence d'une base comme l'hydruure de sodium, ou la triéthylamine, ou un carbonate ou un carbonate acide de sodium ou de potassium, ou en l'absence de base dans un solvant tel que le chlorure de méthylène, le tétrahydro-
- 30 furanne, ou le diméthylformamide,
- la réaction du composé de formule (IX) avec le composé RNH_2 a lieu au sein d'un solvant tel que par exemple l'acétonitrile, le diméthylformamide ou encore le tétrahydrofuranne, le diméthoxy éthane ou le diméthylsulfoxyde, la cyclisation
- 35 du composé de formule (VII) se produisant en général au cours de la réaction ou intervenant par action, sur le composé de formule (VIII) isolé, d'une base telle que le terbutylate de potassium, au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofuranne,

- l'hydrolyse de la fonction ester en 2' est réalisée à l'aide du méthanol ou de l'acide chlorhydrique aqueux,
- la salification est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

5 L'invention a également pour objet les composés de formules (III) et (IV) mis en jeu au cours du procédé de préparation, à titre de produits chimiques nouveaux.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 EXEMPLE 1 : 3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine (isomère A)

STADE A : 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-14-hydroxy-6-O-méthyl-érythromycine

15 (isomère A)

On agite pendant 2 heures à la température ambiante 376 mg de 14-hydroxy-6-O-méthyl érythromycine en solution dans un mélange de 5 cm³ d'eau et 2,5 cm³ d'une solution normale d'acide chlorhydrique, extrait à l'acétate d'éthyle, 20 lave à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite. On obtient 240 mg du produit recherché.

STADE B : 2'-acétate de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-14-hydroxy-6-O-méthyl-érythromycine (isomère A)

25 On maintient sous agitation pendant 24 h à la température ambiante 240 mg du produit obtenu au stade A en solution dans un mélange de 6 cm³ d'acétate d'éthyle et 45 µl d'anhydride acétique. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse d'ammoniaque, sèche sur sulfate de sodium et 30 concentre sous pression réduite. On obtient 240 mg de produit recherché.

STADE C : 2'-acétate de 3-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine (isomère A)

35 On agite à 20°C, 454 mg de EDC,HCl dans une solution renfermant 4 cm³ de chlorure de méthylène et 0,460 cm³ de DMSO. On agite à 19°C pendant 15 minutes et ajoute une solution renfermant 240 mg du produit obtenu au stade B et

1,5 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 15 minutes à 19°C et ajoute à 16°C ± 1°C, une solution renfermant 458 mg de trifluoroacétate de pyridinium et 2 cm³ de chlorure de méthylène. On verse sur une solution aqueuse d'ammoniaque, extrait
 5 au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et concentre. On obtient un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle triéthylamine (4-96). On obtient 170 mg du produit recherché.

STADE D : 3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-
 10 ribo-hexopyranosyl)-oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythro-
 mycine (isomère A)

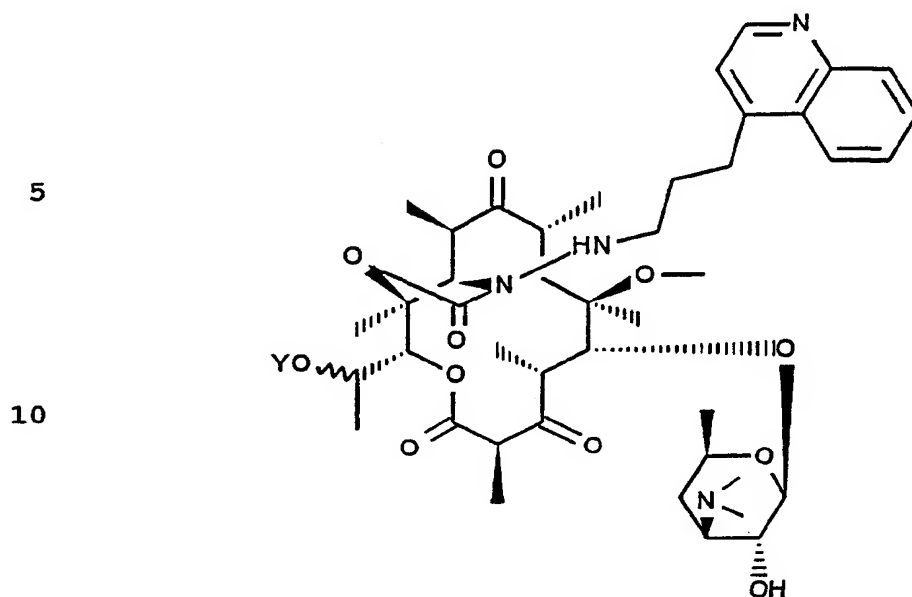
On agite pendant 20 heures à la température ambiante une solution de 170 mg du produit obtenu au stade C dans 2 cm³ de méthanol. On purifie le produit par chromatographie sur sili-
 15 ce en éluant avec le mélange méthanol chlorure de méthylène (1-9). On obtient 41 mg du produit recherché. F = 248-250°C.

RMN - CDCl₃ ppm

1,12 (d) : 15-Me ; 1,13 (d) : 10-Me ; 1,14 (d) : 8-Me ; 1,25 (d) : 4'-Me ; 1,32 (s)-1,37 (s) : 6 et 12 Me ; ~1,25 et
 20 1,68 : CH₂ en 4' ; ~1,76 : CH₂ en 7 ; 2,26 (s) : N(Me)₂ ; 2,46 (m) : H₃' ; 2,61 (m) : H₈ ; 2,70 (s) : 6-OMe ; 3,00 (q1) : H₁₀ ; 3,04 (m) : H₄ ; 3,18 (dd) : H₂ ; 3,57 (m) : H₅' ; 3,81 (q) : H₂ ; 3,89 (d) : H₁₁ ; 4,16 (dq) : H₁₄ ; 4,31 : H₁' et H₅ ; 4,99 (d) : H₁₃ ; 3,98-4,14 : H mobiles.

25 EXEMPLE 2 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[3-(4-quinoléinyl) propyl] hydrazono]]-érythromycine (isomère A)

En utilisant comme produit de départ le produit de
 30 l'exemple 1 (avant-dernier stade) et en suivant les modes opératoires de la préparation 1, de l'exemple 1 et des exemples 4 et 5 de la demande de brevet européen 676409, on a obtenu le produit recherché de formule :



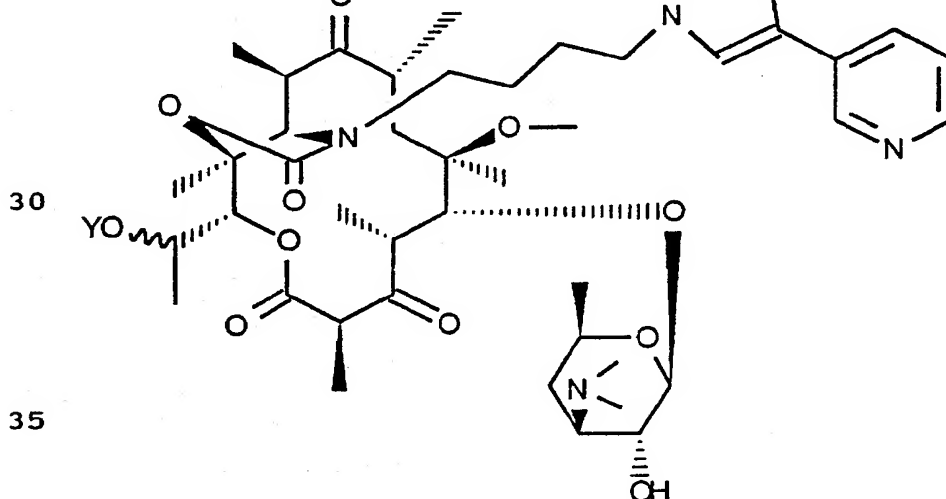
15

EXEMPLE 3 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl] butyl] imino]]-érythromycine (isomère A)

20

En utilisant comme produit de départ le produit de l'exemple 1, (avant-dernier stade) et en suivant le mode opératoire de l'exemple 34 de la demande de brevet européen 680967, on a obtenu le produit recherché de formule :

25



EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des composés renfermant :

Produit de l'exemple 1 150 mg

Excipient q.s.p. 1 g

5 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

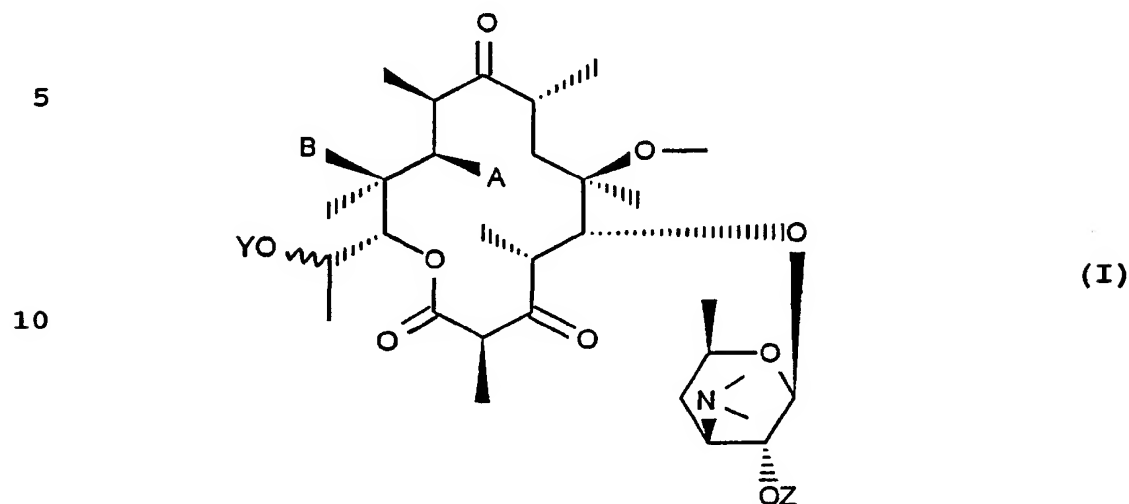
On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue
10 dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube est ensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les
15 concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM ⁺		
20	Produits	Exemple 1
	Staphylococcus aureus 011UC4	0,3
	Streptococcus pyogenes	1,2
	groupe A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	0,15
25	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus faecalis	1,2
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,15
	groupe D 02D3HT1	
30	Streptococcus mitis 02mitCB1	0,6
	Streptococcus agalactiae	0,6
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0,6
	032UC1	
35	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030GR20	

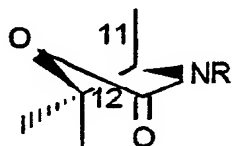
REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans lesquels A et B représentent un groupement OH ou bien A et B forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés un groupement :

20



25 - R représente un atome d'hydrogène, un radical NH_2 ou un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6, et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, Y et Z identiques ou différents, représentent un

30 atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) dans lesquels Y et Z représentent un atome d'hydrogène.

35 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels A et B représentent un radical hydroxyle.

4) Le composé de formule (I) dont le nom suit :

3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexo-

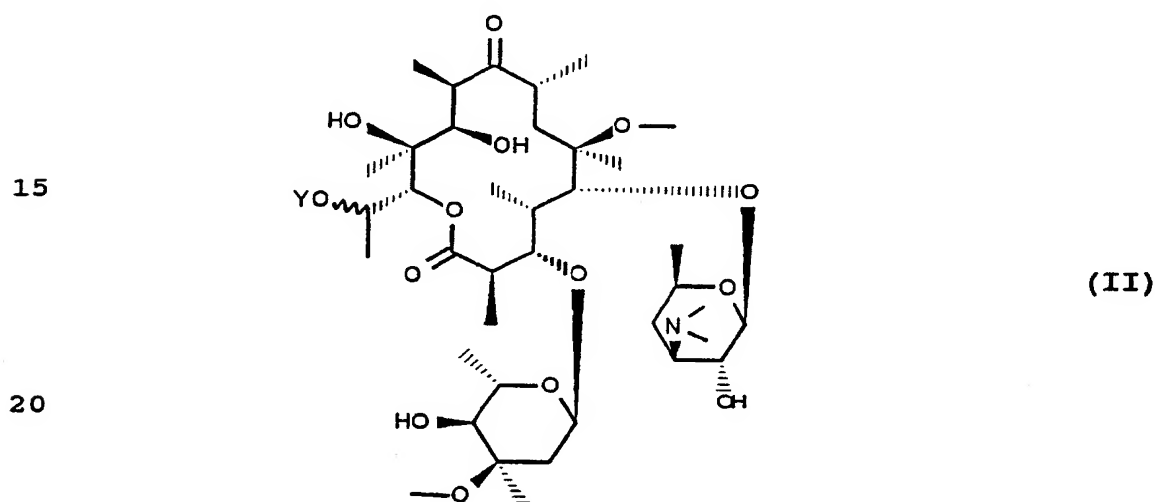
pyranosyl) oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine
(isomère A).

5) A titre de médicaments, les composés de formule (I)
définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

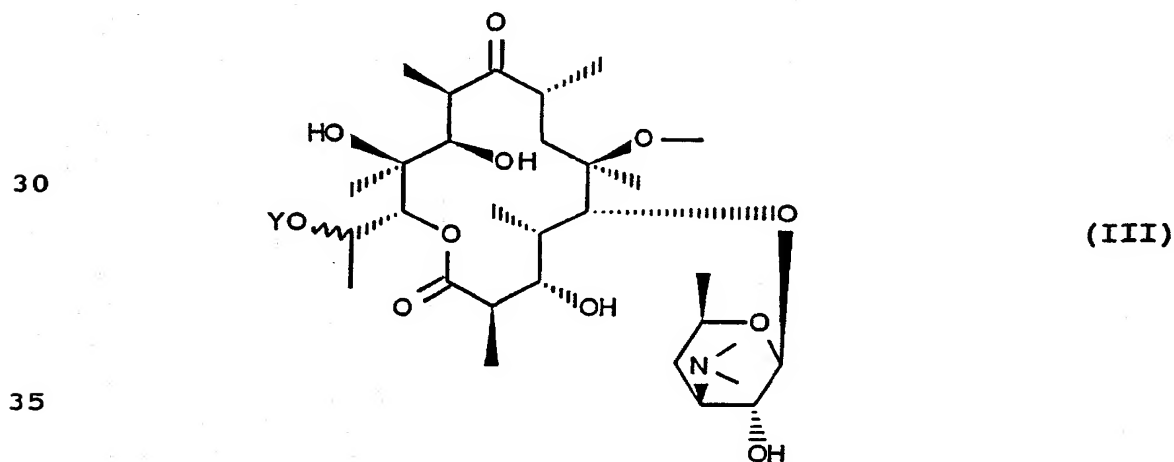
5 6) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe
actif au moins un médicament défini à la revendication 5.

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels
que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4,
caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule

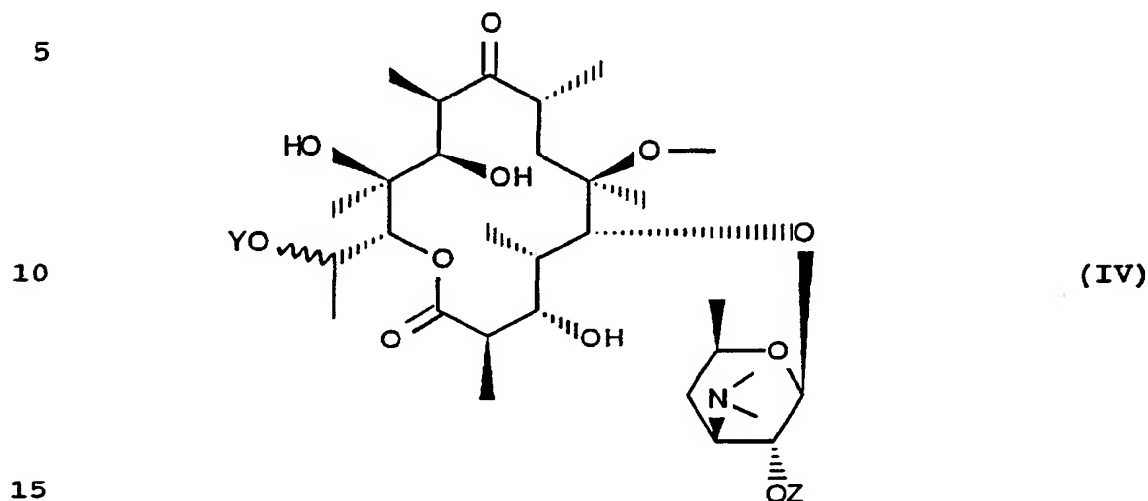
10 (II) :



à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le compo-
25 sé de formule (III) :

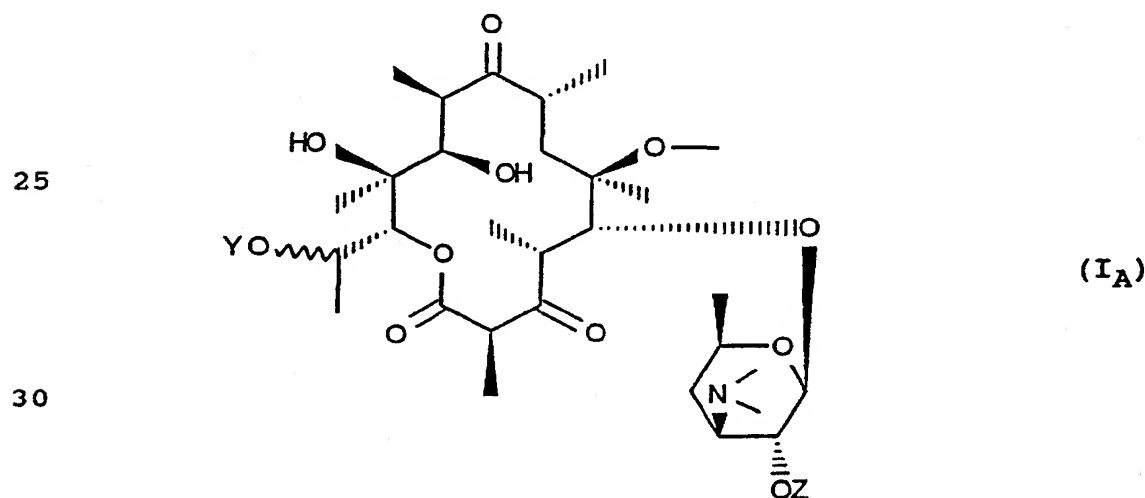


que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



dans lequel Z représente le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction

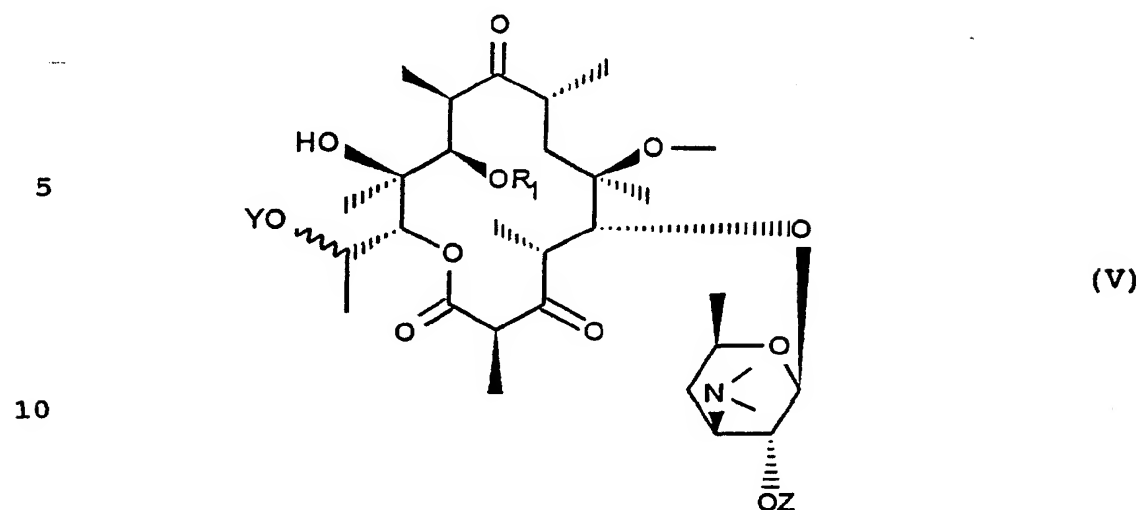
20 hydroxyle en 3 pour obtenir le composé de formule (I_A) :



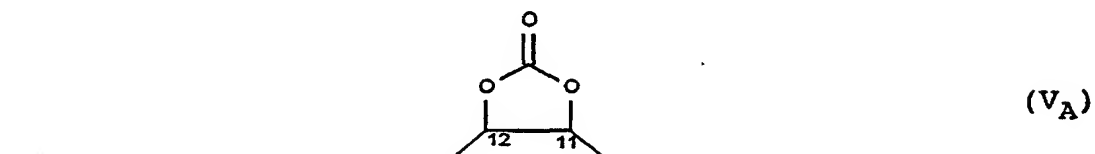
que l'on soumet si désiré,

35 soit à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2',

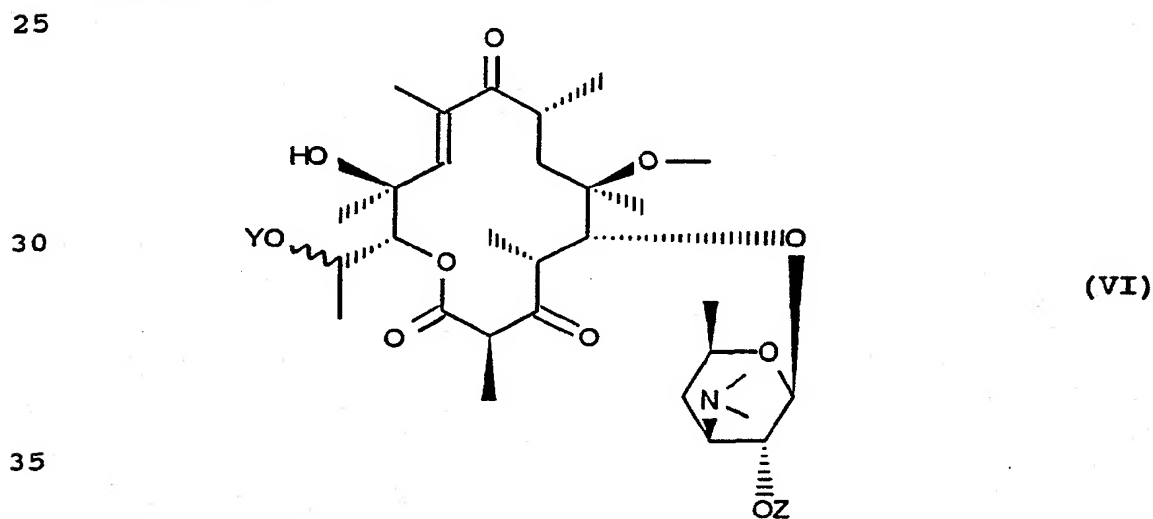
soit à l'action d'un agent capable d'activer sélectivement l'hydroxyle en 11 pour obtenir le composé de formule (V) :



ou à l'action d'un agent de carbonatation, pour obtenir le
15 composé de formule (V_A) :

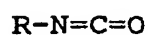


dans laquelle R₁ représente le reste d'un groupement facile-
ment clivable, puis on soumet le composé de formule (V) ou
(V_A) à l'action d'une base, pour obtenir le composé de
formule (VI) :



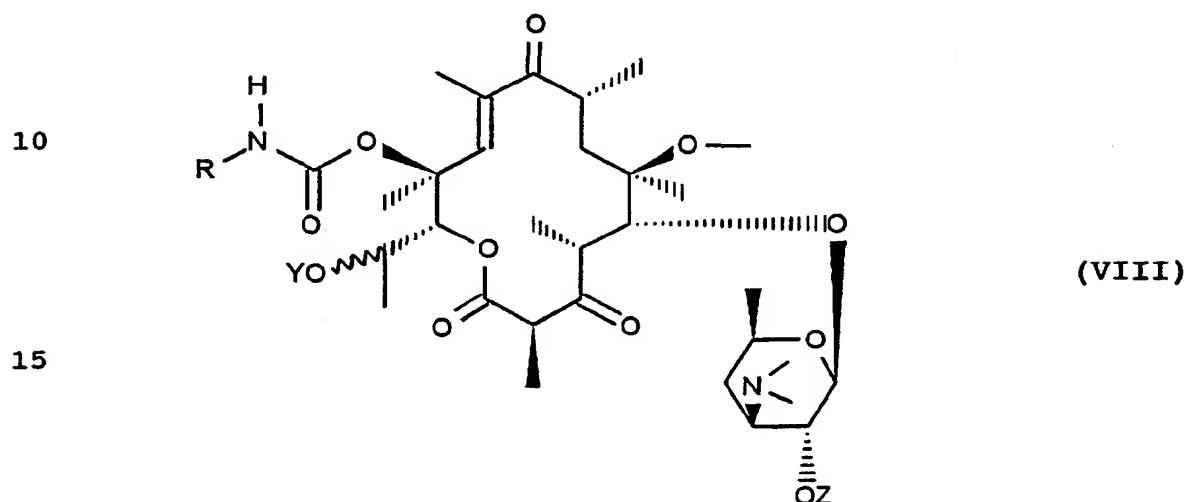
puis soumet le composé de formule (VI) :

soit à l'action d'un composé de formule (VII) :

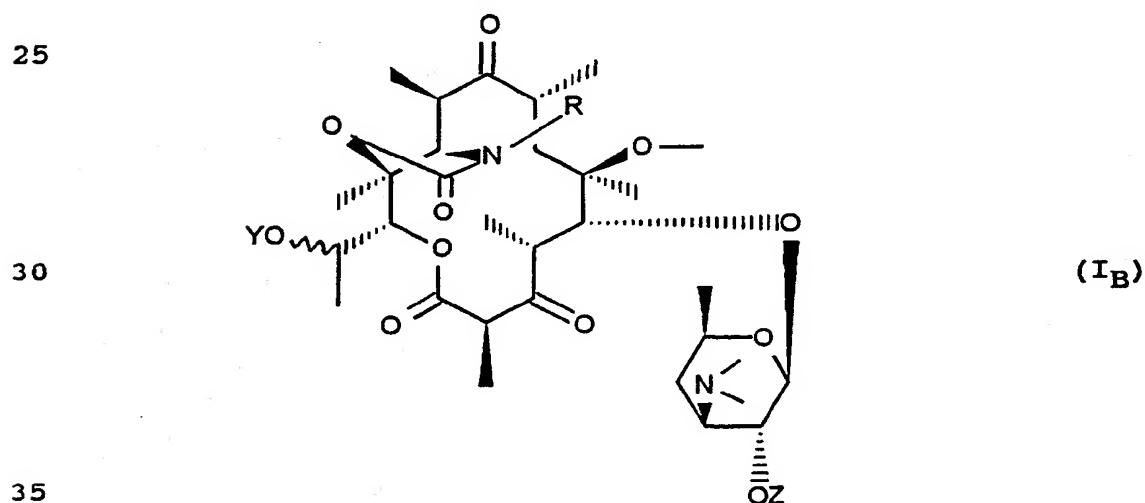


(VII)

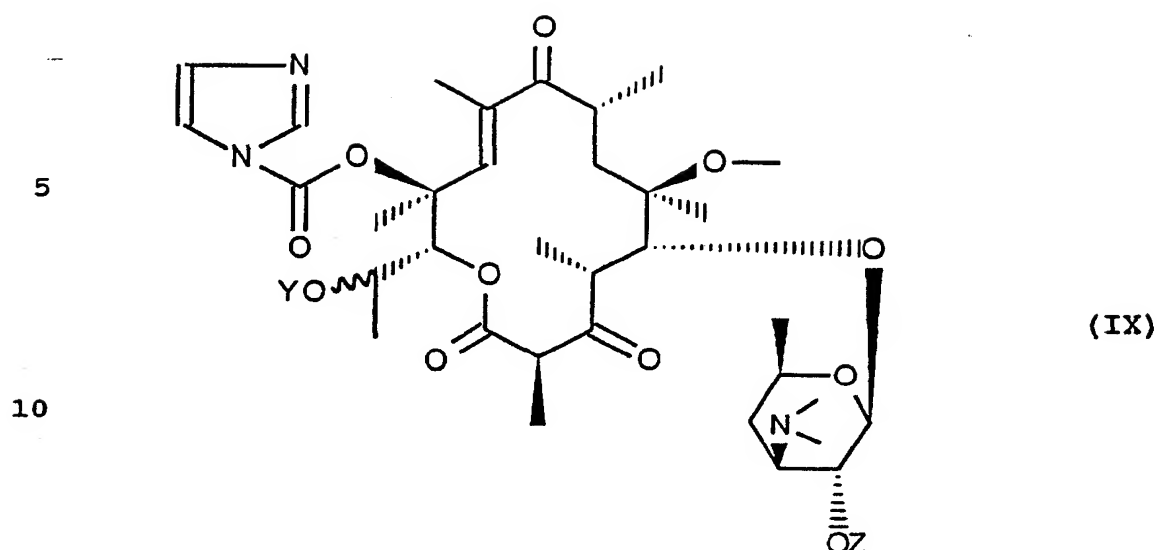
5 dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VIII) :



20 qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I_B) :



soit à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (IX) :



15

puis à l'action d'un composé de formule (X) :



(X)

20 dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (VIII) défini précédemment qui se cyclise soit spontanément par chauffage, soit que l'on soumet à l'action d'un agent de cyclisation pour obtenir le composé de formule (I) correspondant que l'on soumet si

25 désiré à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 2', et/ou à l'action d'un acide pour en former le sel.

8) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formules (III) et (IV) tels que définis à la revendication 7.

9) A titre de produits chimiques nouveaux tels que définis à

30 la revendication 8, les composés de formules (III) et (IV) dont les noms suivent :

- 2'-acétate de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-14-hydroxy-6-O-méthyl-érythromycine (isomère A),

35 - 2'-acétate de 3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine (isomère A).

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2754821

N° d'enregistrement
national

FA 534571

FR 9612891

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 222 186 A (ABBOTT LAB) 20 mai 1987 * revendications *	1,5,6,8
A	US 5 444 051 A (AGOURIDAS CONSTANTIN ET AL) 22 août 1995 * colonne 7 - colonne 8 *	1,5,6,8
X	JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, vol. 571, no. 1-2, 1991, AMSTERDAM NL, pages 199-208, XP002036824 CHU S Y ET AL: "Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxycarithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection" * page 203 - page 204 *	8
X	DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 18, no. 4, 1990, US, pages 441-446, XP002036956 FERRERO J.L. ET AL: "Metabolism and disposition of clarithromycin in man" * page 446 *	8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07H A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 août 1997		Day, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P/MC13)

